

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-194225

(43) 公開日 平成5年(1993)8月3日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/44	A C L	7252-4C		
9/20	B	7329-4C		
47/18	J	7433-4C		
// (A 6 1 K 31/44				
31: 195)		8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数10(全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平4-322466	(71) 出願人	000006725 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
(22) 出願日	平成4年(1992)11月5日	(72) 発明者	大石 直寛 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社中央研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平3-321230	(72) 発明者	柴田 祝行 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社中央研究所内
(32) 優先日	平3(1991)11月7日	(72) 発明者	池田 国樹 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社中央研究所内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 高宮城 勝

(54) 【発明の名称】 安定化された抗潰瘍剤含有製剤

(57) 【要約】

【構成】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤を配合させてなる、安定化された抗潰瘍剤含有製剤。

【効果】 酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物にアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤を併用して配合した場合、ベンズイミダゾール系化合物が著しく安定化され、着色が生じないことが見出された。その結果、これら安定化剤を用いることによって、安定化された抗潰瘍剤含有製剤が得られる。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤を配合させてなる、安定化された抗潰瘍剤含有製剤。

【請求項2】 ベンズイミダゾール系化合物が2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物である請求項1記載の製剤。

【請求項3】 ベンズイミダゾール系化合物がオメプラゾール、ランソプラゾールまたは2-〔〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩である請求項1記載の製剤。

【請求項4】 アミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩がグリシン、グリシン塩酸塩、L-アラニン、DL-アラニン、L-スレオニン、DL-スレオニン、L-イソロイシン、L-バリン、L-フェニルアラニン、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸塩酸塩、L-グルタミン酸ナトリウム、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、L-リジンまたはL-リジン-L-グルタミン酸塩であり、緩衝剤がリン酸のアルカリ金属塩、酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸カリウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物またはアルミニウムグリシネートである請求項1記載の製剤。

【請求項5】 錠剤、顆粒剤またはカプセル剤である請求項1記載の製剤。

【請求項6】 アミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩がグリシン、グリシン塩酸塩、L-アラニン、DL-アラニンまたはL-グルタミン酸ナトリウムであり、緩衝剤がリン酸水素二ナトリウムである請求項1記載の製剤。

【請求項7】 ベンズイミダゾール系化合物、安定化剤であるアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩および緩衝剤を配合させてなる核錠に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらにその上に腸溶性コーティング剤を被覆してなる請求項1記載の製剤。

【請求項8】 アンダーコーティング層に緩衝作用を有する制酸性物質ならびに必要に応じて緩衝剤を含有する請求項1および請求項7記載の製剤。

【請求項9】 アンダーコーティング層の緩衝作用を有する制酸性物質が炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウム、アルミニウムグリシネートまたは水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物であり、緩衝剤が酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ポリ

リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウムまたはリン酸三ナトリウムである請求項8記載の製剤。

【請求項10】 腸溶性コーティング剤がセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースまたはメタアクリル酸・アクリル酸共重合体である請求項1および請求項7記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は安定化された抗潰瘍剤含有製剤に関する。

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 $H^+ - K^+$ ATPase阻害作用を有するベンズイミダゾール系化合物は胃酸分泌を強力に抑制する消化性潰瘍治療剤として有用である。その作用は強力かつ持続的であるため、シメチジン等のヒスタミン H_2 受容体拮抗剤に変わる次世代の消化性潰瘍治療剤として注目されている。特に、特開昭54-141783号公報、特開昭61-50978号公報、特開平1-6270号公報等に記載されたベンズイミダゾール系化合物の胃酸分泌抑制作用は強力であり、臨床上の有用性が確認されている。しかしながら、これらベンズイミダゾール系化合物の安定性は悪く、固体状態では温度、湿度、光に対して不安定で、また酸性から中性域の水溶液中では、速やかに分解し、著しく着色する。また、錠剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤などの製剤では製剤処方中の他成分に影響されて不安定になり、経日的な含量低下、着色変化が生じる。さらに、これらの製剤のうち錠剤、顆粒剤にコーティングを施す場合には、腸溶性基剤（セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体など）との配合性も悪く含量低下、着色を生じる。このようにベンズイミダゾール系化合物の経口用製剤を製造するには、他成分の配合および腸溶性基剤のコーティングが必要であるにもかかわらず、前記のように安定性に悪影響をおよぼすため、製剤化が困難であった。したがって、これらの化合物を経口投与形態に製剤化するに当たっては、これらを適切に安定化させる必要がある。これまでに、抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール系化合物の安定な製剤を得るために、アルカリ反応化合物を配合する方法（特開昭62-258320号公報）、マグネシウムまたはカルシウムの塩基性無機塩を配合する方法（特開昭62-277322号公報）、酸化マグネシウムおよびマンニトールを配合する方法（特開平2-22225号公報）等、

安定化剤、安定化方法について多くの研究がなされているが、さらに有用な安定化剤の開発が望まれている。

【0002】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、このような事情に鑑み、ベンズイミダゾール系化合物含有組成物の安定化を目的として、種々の安定化剤について鋭意検討を行ったところ、アミノ酸類と緩衝剤を併用することによって、上記課題が解決できることを見出し、本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明は、抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤を配合させてなる安定化された抗潰瘍剤含有製剤に関する。本発明において、抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物としては、2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物、具体的には前記各公開公報等に記載された化合物であって、たとえばオメプラゾール (5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル-1H-ベンズイミダゾール)、ランソプラゾール (2-[(3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル)メチル]スルフィニル-1H-ベンズイミダゾール) または2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩等が挙げられる。

【0003】本発明において、アミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩とはグリシン、グリシン塩酸塩、L-アラニン、DL-アラニン、L-スレオニン、DL-スレオニン、L-イソロイシン、L-バリン、L-フェニルアラニン、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸塩酸塩、L-グルタミン酸ナトリウム、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、L-リジンまたはL-リジン-L-グルタミン酸塩などが挙げられ、これらを併用してもよいが、グリシン、グリシン塩酸塩、L-アラニン、DL-アラニンまたはL-グルタミン酸ナトリウムが好ましい。緩衝剤とはpHを8~9の弱アルカリ性に調節する添加剤を意味し、たとえばリン酸のアルカリ金属塩(リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウムなど)、酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸カリウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物(商品名:クムライト、協和化学工業)またはアルミニウムグリシネート(商品名:グリシナール、協和化学工業)などが挙げられ、これらを単独または併用して用いることができる

が、リン酸水素二ナトリウムが好ましい。また、それぞれの配合量はベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して、アミノ酸類0.01~10重量部、緩衝剤0.01~10重量部が望ましい範囲であるが、これに限定されるものではない。本発明の安定化剤は、製薬上汎用されている添加剤、たとえば、マンニット、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム(商品名:エクスプロタブ、木村産業)、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、ラウリル硫酸ナトリウム、ツィーン80(商品名)等の界面活性剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤などと共に添加してもよい。

【0004】本発明による組成物はベンズイミダゾール系化合物、安定化剤であるアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩および緩衝剤、さらに必要により上記の添加剤、水を練合機により均一に混和することによって得られるが、その混和方法は、たとえば予めベンズイミダゾール系化合物にアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤を混和したものに添加剤を混和してもよいし、ベンズイミダゾール系化合物と添加剤を混和したものに安定化剤を添加してもよく、最終的にベンズイミダゾール系化合物に安定化剤が均一に接触する方法であればよい。得られた混合物を湿式造粒法により小粒とし、次いで打錠して錠剤用の素錠が得られる。あるいは押出し造粒機を用いて造粒し、次いでマルメライザー(富士パウダル社製)により顆粒剤用の核顆粒とすることができる。

【0005】このようにして得られた素錠、核顆粒に腸溶性コーティング剤を被覆することによって腸溶性製剤とすることができるが、腸溶性コーティング基剤による悪影響をなくすために、素錠、核顆粒上に1~2層のアンダーコーティング層を被覆する。アンダーコーティング用基剤としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられ、アンダーコーティング層には緩衝作用を有する制酸性物質、すなわち炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウム、アルミニウムグリシネート、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物など、ならびに必要に応じて前記の緩衝剤を添加することもできる。また、腸溶性コーティング剤としては、セルロースアセートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセートサクシネート、ポリビニルアセートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体(商品名:オイドラギット)等が用いられる。以上のようにして、経口投与に適した剤形である腸溶性の錠剤、顆粒剤

を得ることができ、また顆粒剤をカプセルに充填してカプセル剤とすることができる。このようにして得られた製剤は、長期間保存しても外観の変化が少なく、含量の低下もほとんどない優れた安定性を示す。本発明の製剤は優れた胃酸分泌抑制作用、抗潰瘍作用を有し、また毒性が低いので、ヒトを含む哺乳動物の消化器潰瘍等の治療に用いることができる。

【0006】

【実施例】以下に、実験例および実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定され*10

*るものではない。

実験例1

オメプラゾール100mg、各種アミノ酸100mgおよび緩衝剤であるリン酸水素二ナトリウム($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)100mgを20mlの水に分散させ、25℃に保存し、白色懸濁液の経日の外観変化を調べた。また、アミノ酸と緩衝剤の一方を含まない対照液についても25℃における経日の外観変化を観察した。

【0007】

【表1】

表 1

		添加物質 (mg)	25℃、外観変化		
			1日	3日	7日
本 発 明		グリシン 100	白	白	白
		$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 100			
		L-アラニン 100	白	白	灰白
		$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 100			
		L-スレオニン 100	白	白	灰白
		$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 100			
		L-イソロイシン 100	白	白	白
		$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 100			
		L-フェニルアラニン 100	白	白	灰白
		$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 100			
対 照		なし —	淡紫	紫	黒紫
	ア ミ ノ 酸	グリシン 100	紫	紫	黒紫
		L-アラニン 100	淡紫	紫	黒紫
緩 衝 剤		L-イソロイシン 100	微褐	紫	黒紫
		$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 200	淡褐	淡褐	淡褐
		ポリリン酸ナトリウム 200	微褐	微褐	淡褐
		ピロリン酸ナトリウム 200	微褐	微褐	淡褐
		酒石酸ナトリウム 200	淡紫	紫	紫
		酢酸ナトリウム 200	微褐	淡紫	淡紫
		炭酸水素ナトリウム 200	白	微褐	淡紫
		リン酸水素二カリウム 200	淡褐	淡褐	淡褐
		炭酸マグネシウム 200	白	微褐	淡褐

【0008】この結果、アミノ酸または緩衝剤の単独に較べ、両者を用いるとオメプラゾールの着色が抑えられ、併用によりオメプラゾールが安定化されることが明らかになった。

【0009】実施例1

下記組成のうちオメプラゾール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびマンニトを練合機に取り、約20分間混合し、それにグリシンおよびリン酸水素二ナトリウム($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)を溶解した適量の

7

8

精製水を加えて練合を行った後、流動乾燥機中で50℃、30分間乾燥した。乾燥後、篩を用いて14~24* *メッシュの顆粒を得た。

オメブラゾール	5.0mg
グリシン	2.5mg
Na ₂ HPO ₄ ・12H ₂ O	2.5mg
結晶セルロース	4.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5mg
マンニト	56.5mg
合 計	75.0mg

【0010】実施例2

※グルタミン酸ナトリウムおよびピロリン酸ナトリウムは

下記組成物を実施例1に準じて顆粒を得た。なお、L-※ 精製水に溶解して配合した。

オメブラゾール	5.0mg
L-グルタミン酸ナトリウム	2.5mg
ポリリン酸ナトリウム	1.0mg
結晶セルロース	4.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5mg
マンニト	58.0mg
合 計	75.0mg

【0011】実施例3

★アラニンとリン酸水素二カリウム (K₂HPO₄) は精

下記組成物を実施例1に準じて顆粒を得た。なお、L-★ 製水に溶解して配合した。

オメブラゾール	5.0mg
L-アラニン	1.5mg
K ₂ HPO ₄	1.5mg
結晶セルロース	4.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5mg
マンニト	58.5mg
合 計	75.0mg

【0012】実施例4

動噴霧乾燥機（大川原社）中で給気温度75℃、排気温度55℃で行い、腸溶コーティングは給気温度65℃、排気温度50℃でコーティングを行った。

実施例3で得た顆粒に下記組成のコーティングを施し、腸溶性の顆粒を得た。アンダーコーティング1、2は流

実施例3の顆粒	75.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5mg
合成ヒドロタルサイト	1.5mg
タルク	0.5mg
精製水	(64.5mg)
計	5.5mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5mg
酸化チタン	2.5mg
タルク	0.5mg
精製水	(64.5mg)
計	6.5mg
腸溶性コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	10.7mg
セタノール	0.5mg
タルク	1.8mg

BEST AVAILABLE COPY

(6)

特開平5-194225

9	10
メチレンクロライド	(33.0mg)
エタノール	(86.0mg)
精製水	(33.0mg)
計	13.0mg
合 計	100.0mg

【0013】実施例5

下記組成のうちオメブラゾール、マンニット、エクスプロタブ、ラウリル硫酸ナトリウムおよびヒドロキシプロピルセルロースを均一に混合し、それにL-イソロイシンおよびピロリン酸ナトリウムを溶解した適量の精製水*10

*を加えて、練合を行った後、流動乾燥機中で50℃、30分間乾燥した。乾燥した造粒末を24メッシュの篩で整粒し、ステアリン酸マグネシウムを加え混合後、ロータリー式打錠機で1錠当たり135mgの錠剤(素錠)を製造した。

オメブラゾール	20.0mg
L-イソロイシン	3.0mg
ピロリン酸ナトリウム	3.0mg
マンニット	99.2mg
エクスプロタブ(一般名:カルボキシメチルスターチナトリウム)	8.0mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
合 計	135.0mg

【0014】実施例6

実施例5で得られた錠剤(素錠)に下記組成のコーティングを施して、腸溶錠を得た。アンダーコーティング1、2はハイコーター(フロイント産業)を用い、給気※

※温度70℃、排気温度40℃、パン回転数13rpmでコーティングを施した。腸溶コーティングは給気温度55℃、排気温度37℃でコーティングを行った。

実施例5の錠剤	135.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.5mg
クムライト(一般名:水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物)	0.4mg
精製水	(23.0mg)
計	1.9mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.1mg
酸化チタン	1.0mg
精製水	(56.0mg)
計	4.1mg
腸溶性コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	3.1mg
セタノール	0.2mg
タルク	0.2mg
エタノール	(35.0mg)
精製水	(10.0mg)
計	3.5mg
合 計	144.5mg

【0015】実施例7

下記処方に示した核顆粒を実施例1に準じて製造した。なお、安定化剤として使用したグリシンとピロリン酸ナトリウムは精製水に溶解して配合した。腸溶皮膜と核顆粒中のオメブラゾールとの間の配合変化を防止する目的でアンダーコーティング1中にクムライトとリン酸水素

二ナトリウム($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)を配合した。フィルムコーティングは流動噴霧乾燥機(大川原社)を用いて行った。アンダーコーティング1、2は給気温度75℃、排気温度55℃で行い、腸溶コーティングは給気温度55℃、排気温度40℃でコーティングを行った。

11	12
核顆粒	
オメブラゾール	5. 0mg
グリシン	2. 0mg
ピロリン酸ナトリウム	2. 0mg
結晶セルロース	4. 0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4. 0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0. 5mg
マンニト	52. 5mg
計	70. 0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3. 2mg
クムライト (一般名: 水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物)	1. 2mg
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	0. 1mg
タルク	0. 5mg
精製水	(60. 0mg)
計	5. 0mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3. 5mg
酸化チタン	1. 0mg
タルク	0. 5mg
精製水	(65. 0mg)
計	5. 0mg
腸溶性コーティング	
オイドラギット L-30D-55 (固形分) (一般名: メタアクリル酸・アクリル酸共重合物)	15. 0mg
ポリエチレングリコール6000	1. 3mg
ツイーン80	0. 7mg
タルク	3. 0mg
精製水	(50. 0mg)
計	20. 0mg
合 計	100. 0mg

【0016】

【発明の効果】アミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤をそれぞれ単独で用いて、ベンズイミダゾール系化合物に配合した場合、安定化効果は

全く得られなかったが、これらを併用することによって、ベンズイミダゾール系化合物が著しく安定化されることが見出され、これらの併用により安定化された抗潰瘍剤含有製剤が得られた。

BEST AVAILABLE COPY